

악성 임파종의 항암 치료 후 빠르게 진행되는 범발성 폐침윤

한양대학교 의과대학 내과학교실, 진단 방사선학교실* 및 병리학교실**

손장원, 신동호, 양석철, 윤호주, 박성수, 이정희, 이영열, 최요원,* 박문향**

= Abstract =

Diffuse Pulmonary Infiltration Rapidly Progressed after the Chemotherapy of a Patient with Malignant Lymphoma

Jang Won Sohn, M.D., Dong Ho Shin, M.D., Seok Chul Yang, M.D.,
Ho Joo Yoon, M.D., Sung Soo Park, M.D., Jung Hee Lee, M.D., Young Yul Lee, M.D.,
Yo Won Choi, M.D.,* Moom Hyang Park, M.D.,**

Department of Internal Medicine, Radiology* and Pathology*, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Acute respiratory failure with diffuse pulmonary infiltration was occurred in a patient with malignant lymphoma 1 month after the 8th CHOP chemotherapy. The ground glass and consolidation appearances on chest C-T in this immunodeficient patient could be presented in many clinical situations such as pneumonia by opportunistic infections (fungal, parasites, viral, and usual bacterial pathogens), anti-tumor drug's pulmonary toxicity and tumor invasion. And the other diseases of acute interstitial pneumonitis, alveolar proteinosis, BOOP, pulmonary edema and alveolar hemorrhage, which could present the same radiological findings, should included in differential diagnosis.

This patient was diagnosed as the opportunistic pneumonia by *Pneumocystis carinii* and probably *Cytomegalovirus* through bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy

Key words: Opportunistic pneumonia, *Pneumocystis carinii* (PCP), *Cytomegalovirus* (CMV), Lymphoma, Chemotherapy, CHOP

증 례

환 자: 김○태, 29세 남자

주 소: 최근 5일 전부터 시작된 호흡곤란 및 발열

직업력: 새한미디어(화학) 공장 직원

병 력: 입원 6개월 전 경부 임파종(non-Hodgkin's lymphoma)으로 확진 후 입원 1개월 전까지 8차에 걸친 복합 항암 치료(CHOP)를 받은 환자로, 입원 5일 전부터 발열, 빠르게 진행되는 호흡곤란, 마른 기침으로 내원하였다.



Fig. 1-A. Chest P-A on admission showed a little pulmonary infiltrations on both lung fields without hilar and mediastinal lymphadenopathy.

과거력: 임파종 발생 전에는 건강하였으며 10 pack-year의 흡연을 하였다. 입원 10개월 전목에 이물감과 연하곤란으로 내원하여 골수 침범을 동반한 구개 및 편도선의 악성 임파종(non-hodgkin's lymphoma: T-cell, small cleaved and large cell, stage IV)으로 확진하였다. 이후부터 입원 1개월 전까지 cyclophosphamide($750\text{mg}/\text{m}^2$), adriamycin($50\text{mg}/\text{m}^2$), oncovin($1.4\text{mg}/\text{m}^2$)과 PDS(100mg)로 3주간격으로 8차에 걸친 항암치료를 받고 임상적으로 완전 관해되어, 임파종에 대한 재평가를 예정하고 있던 환자였다.

가족력: 아버지가 5년 전 폐결핵으로 치료를 받은 외에는 특별한 질환은 없었다.

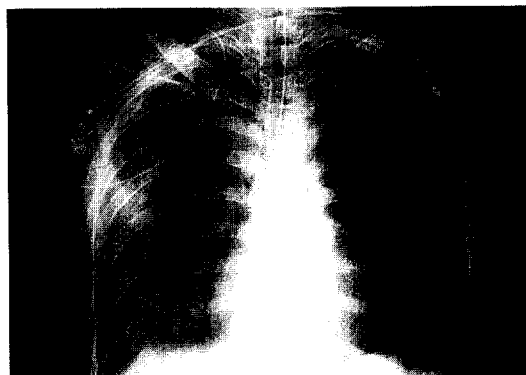


Fig. 1-B. Chest A-P in supine position 4days after admission showed more increased pneumonic infiltrations on both lung. The infiltration was more severe on right lung and became compact densities on the mid-and lower fields of the right lung. Intubation tube was inserted in trachea.

진찰 소견: 입원 당시 혈압은 $140/70\text{mmHg}$, 맥박 100회/분 , 체온 38°C , 호흡수는 24회/분 , 의식은 또렷하였다. 환자의 결막은 창백하였고, 경부 임파선은 만져지지 않았고, 구개 및 편도선 종대는 없었다. 환자는 빠르고 얇은 호흡을 하였으며 청진시 양측 폐의 호흡음은 증가되었으나 천명이나 수포음은 없었다. 복부, 사지 및 신경학적 진찰시 이상 소견은 없었다.

검사 소견: 혈액 검사상 혈색소 9.7g/dl , 혈구용적 29.6% , 백혈구 $8,900/\text{mm}^3$ (중성구 89% , 임파구 5% , 단핵구 5% , 호산구 6%), 망상 세포(reticulocyte)는 1% 였고, 소변 검사, 혈청 생화학, 전해질 검사는 정상 범위였다. 객담 그람 염색에 이부 그람 양성 구균과 간균이 보였으나, 객담 곰팡이 균 및 항산균은 없었다. 객담과 혈액에서 균 배양은 음성, 항 *mycoplasma* 항체 음성, 항 *HIV* 항체 음성, 항 *CMV* IgG 항체는 양성(28IU/ml)이나 IgM 항체는 음성이었다.

3L/min 의 산소를 코로 흡입($\text{FiO}_2 \approx 0.32$)중 시행한 동맥혈 가스 분석은 $\text{pH } 7.46$, $\text{PCO}_2 \ 35\text{mmHg}$,

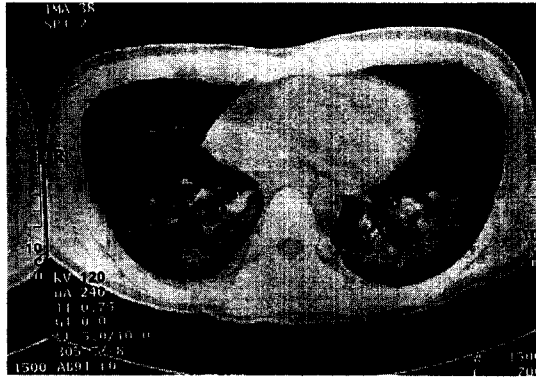


Fig. 2. A thin section of enhanced Chest C-T showed a ground glass appearance in the entire lung. Alveolar consolidations were presented in both lower lobes.

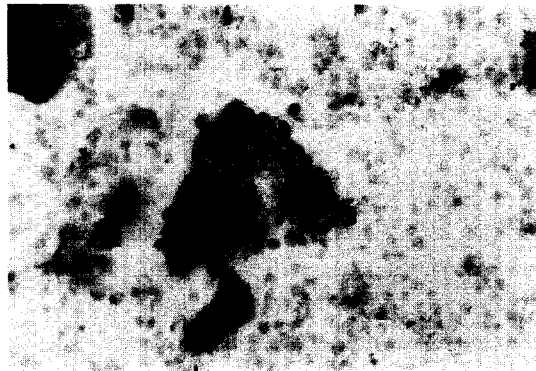


Fig. 3-A. Clusters of *Pneumocystis carinii* cysts in cytocentrifuge preparation of bronchoalveolar lavage fluid. Gomori's methenamine silver stain ($\times 400$).

PO_2 63.7mmHg, HCO_3 24.8mEq/L, Base excess 2.2mmol/L, O_2 saturation 93.5%, $P_{(A-a)}O_2$ 는 약 120mmHg였다.

입원 후 경과 : 입원 3일 동안 복합 항생제(Bactrim® + Rulid® + Furumarin®)를 사용하였으나, 호흡곤란이 더욱 심해지고, 환자의 흉부 양측에서 흡기말에 수포음이 청진되었다. Ventri mask로 산소 호흡($FiO_2 \approx 0.50$)이 필요하였으며 이때 동맥혈 가스 검사



Fig. 3-B. *Pneumocystis carinii* cysts in the alveolar space of transbronchial lung biopsy (TBLB) specimen. Gomori's methenamine silver stain ($\times 200$).

는 pH 7.58, PCO_2 29mmHg, PO_2 70mmHg, CHO_3 21mEq/L, Base excess 0.0mmol/L, O_2 saturation 97.4%, $P_{(A-a)}O_2$ 는 약 250mmHg였다. 심전도 및 심장 초음파 검사에 특이 소견이 없었다.

입원 3일 기관지 내시경을 이용한 기관지 폐포 세척술(BAL)과 폐조직 검사(TBLB)를 시행하고, 입원 4일에는 기관 삽관 후 중환자실에서 기계 호흡 치료를 실시하였다.

흉부 방사선 소견 : 입원시 흉부 X-선 소견(Fig. 1-A)은 심장과 중격동 음영은 정상이면서 양측 폐하부에 경도의 간질성 폐침윤이 의심되었으나, 입원 3일에 실시한 흉부 단층 촬영(Fig. 2)에서는 양측 폐 전체에서 간유리(ground glass)음영과 폐 하부에는 공기-기관지 음영과 폐혈관 음영을 보이는 폐경화(consolidation) 소견을 볼 수 있었으나 중격선(septal line)의 비후는 없었다. 입원시 경도의 X-선 병변은 입원 4일의 흉부 X-선에서는 더욱 심하게 진행되었다(Fig. 1-B).

병리검사소견 : 기관지 폐포 세척술의 회수 용액에 폐포 대식 세포는 78%, 다핵 중성구는 22%를 차지하였고, 이 용액을 원심 분리 후 Gomori's methenamine silver(GMS) 염색시 다량의 *Pneumocystis carinii*(PCP)가 발견되었다. 기관지 내시경하 폐조

직 검사에서는 간질에 중증도 염증과 함께 폐포내 삼출액에서 다량의 *Pneumocystis carinii*(PCP)가 관찰되었다(Fig. 4-A & B) 기관지 폐포세척술의 회수 용액에서 시도한 Cytomegalovirus(CMV)에 대한 PCR검사는 양성이었다.

치료 경과 : Bactrim®, Ganciclovir와 항생제를 투여하면서 기계 호흡 치료를 계속 하였으나 폐염이 회복되지 않고 입원 한달 후 사망하였다.

고 찰

본 증례와 같이 악성 임파종 등의 혈액 암 환자에서 항암 치료 후, 발열, 기침, 호흡곤란과 동반된 양측 폐에 전반적인 침윤이 있을 때 먼저 감염성 폐질환을 생각하여 한다. 일반적 세균성 박테리아가 흔하지만 정상인에서는 질환으로 발전되지 않는 기회 감염성 세균(*Fungus*, *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus* 등)에 의한 폐염도 자주 발생한다. 이밖에도 이 환자들에서는 항암 약제의 폐독성과 암세포의 폐침범들을 감별 진단하여야 한다. 환자의 임상적 상태에 따라 우선은 경험적 치료를 할 수도 있지만, 가급적 빨리 방사선학적 검사 및 기관지 내시경하 기관지 세척 혹은 다양한 폐조직 검사들을 시행하여 그 원인을 규명하는 것이 원칙이다.¹⁾

고해상 흉부 단층촬영(HRCT)에서 폐실질 음영이 증가된 “ground glass” 및 “consolidation” 음영은 PCP 혹은 CMV 폐염, 범발성 간질성 폐염(UIP, DIP, LIP), 악성 임파종의 폐침범, 기질화 폐염을 동반한 폐쇄성 세기관지염(BOOP), 육아종, 과민성 폐염, 폐포 단백증, 폐부종, 폐출혈등에서 보일 수 있다.²⁾ 비호지킨 악성 임파종(Non-Hodgkin's lymphoma)은 흉부 침범을 잘하며 대부분 폐문부 및 종격동 임파절 비대를 동반하나, 드물게는 폐실질의 단독 침범도 가능하다. 악성 임파종의 폐침범은(종격동 임파절 종대가 있던지 없던지 간에) 주로 BALT(Bronchus-associated lymphoid tissue) 유래의 B 임파구에 의한 비호지킨 악성 임파종이 대부분이며, 호지킨 혹은

본 예에서와 같이 T 임파구 임파종에 의한 폐침범은 아주 드물다.³⁾ 또 악성 임파종의 폐침범시 흉부 CT상 폐경화도 흔히 볼 수 있는 소견이나 특징적인 폐중격선(septal line)의 비후가 본 예에서는 없었다. 또 환자는 항암 치료로 완전 관해 상태이며 처음 임파종 발생 부위(구개 및 편도선)에 재발 병변이 없었다는 점등으로 미루어 이에 의한 가능성은 거의 없었다.⁴⁾

임파종 환자의 CHOP화학 요법 후 호흡곤란과 폐침범 소견이 급속히 진행할 때, 드물지만(약 1%내외) cyclophosphamide에 의한 간질성 폐염도 고려하여야 한다. 외국에는 약 20예 이상, 국내에서는 3예의 문헌 보고가 있다.⁵⁾ 국내 환자들은 4차 CHOP 후 완전 관해 상태에서 15~17일뒤 혈액내 백혈구수는 감소되지 않고 갑작스런 고열, 기침 및 가래, 호흡곤란과 흉부 X-선상 양측 폐하부의 간질성 폐염을 나타내었으나, 외국의 예에서는 증세 시작이 cyclophosphamide투여 후 2주부터 13년에 이르기까지 다양하며, 심지어는 약제를 끊더라도 수개월에서 수년 뒤에도 발생할 수 있다고 한다. 증세도 다양하여 급성 혹은 만성으로 나타나므로, 일단 이 약제를 사용한 경우 임상 소견이 있는 환자에서는 약제에 의한 폐독성을 감별하여야 한다. 가장 흔한 방사선 소견은 양측 폐하부에 망상형 침윤이며 드물게는 섬유 결절성 침윤이나 미만성 폐부종의 소견이 보인다고 한다. 진단은 약제 사용 병력과 폐조직 검사상 다른 원인이 없는 급 만성 간질성 폐염 혹은 섬유화증이 있을 때 가능하다.^{6, 7)}

흉부 X-선상 PCP 폐염 환자의 85%에서 양측 폐에 범발성 간질성 및/혹은 폐포성 침윤을 볼 수 있으나, 환자의 15%에서는 정상 소견을 보일 때도 있다. 흉부 X-선상 가장 특징적인 소견은 경도의 망상형(reticular) 혹은 결절형(nodular) 음영과 경계가 불분명한 폐경화(consolidation)소견이다. 비대칭 병변, 폐 침범 위치, 공동성 병변, 속립성 결절, 임파선 비대, 늑막 삼출과 기흉 등도 동반될 수 있다.⁸⁾

PCP 폐염 환자의 흉부 CT(HRCT)소견은 폐 전체에서 폐경화가 있던 없던 “ground glass” 소견이

가장 특징적이며, 이 소견은 병변 사이에 정상 폐 부위가 있는 소위 “mosaic” 양상을 보인다. 일부 예에서는 중격선(septal line)의 비후를 볼 수 있다.^{2,8)}

본 증례에서와 같이 면역 결핍 환자의 갑작스런 호흡기 증세와 흉부 CT상 “ground glass” 및 “consolidation” 음영을 보일 때 CMV 폐염의 가능성도 생각하여야 한다. 종종 한 환자에서 PCP CMV가 복합 감염되는 경우도 있으며, 이 두 질환의 흉부 CT 소견은 매우 비슷하므로 PCP 폐염을 약물 치료시 효과 없이 병변이 진행할 때, CMV 감염이 복합되었을 것으로 생각하고 이에 대한 항 바이러스 약제와 면역 혈청의 투여가 추천되기도 한다.²⁾ CMV 폐염의 감염 여부를 확진하기 위하여는 환자의 체액에서 CMV 바이러스 배양 검사나 폐 조직에서 면역 형광법이나 전자현미경을 이용한 CMV 항원 증명 혹은 in situ hybridization으로 CMV DNA 검출하여야 하나,⁹⁾ 본 증례에서는 환자의 임상상과 CMV PCR 검사 양성으로 미루어 PCP와 CMV에 의한 복합 감염으로 진단 치료하였다.

요 약

저자들은 악성 임파종의 항암요법후 갑자기 진행되는 폐침윤(ground glass & consolidation) 소견을 보인 *Pneumocystis carinii*(PCP)와 *Cytomegalovirus*(CMV)의 복합 폐염 환자를 치료하였으나 계속 진행되는 호흡 부전으로 사망하였다.

참 고 문 헌

1. Swartz MN. Chapter 121 Approach to the patient with pulmonary infection. In : Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. Fishman's pulmonary disorders. 3rd ed. New York : McGraw-Hill, Inc. : 1997. p. 1923-36
2. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the Lung. Disease characterized primarily by parenchymal opacification. 2nd Ed. New York : Lippincott-Raven ; 1996. p. 193-221
3. 김보성, 김치홍, 문화식, 송정섭, 박성학. 폐문 임파절 종대를 동반한 양측성 미만성 폐침윤. 결핵 및 호흡기질환 44(1) : 203-7, 1997
4. Pietra GG, Salhany KE. Chapter 118 Lymphoproliferative and hematologic diseases involving lung. In : Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. Fishman's pulmonary disorders. 3rd ed. New York : McGraw-Hill, Inc. : 1997. p. 1865-74
5. 장정은, 박연희, 남승모, 허남현, 성주병, 이영우, 김경태, 류백렬, 이승숙, 김태유, 임영혁, 이춘택, 강윤구, 이진호, 강태웅. Cyclophosphamide를 포함한 항화학요법 후 발생한 간질성 폐염 3예. 대한내과학회지 53(4) : 561-68, 1997
6. Maxwell I. Reversible pulmonary edema following cyclophosphamide treatment. JAMA 229 : 137-41, 1974
7. Abdel Karim FW, Ayash RE, Allam C, Salem PA. Pulmonary fibrosis after prolonged treatment with low-dose cyclophosphamide. A case report. Oncology 40 : 174-77, 1983
8. Bergin CJ, Wirth RL, Berry GJ, Castello RA. Pneumocystis carinii pneumonia : CT and HRCT observations. J Comput Assist Tomogr 14 : 756-59, 1990
9. Winn WC JR., Walker DH. Chapter 12. Viral infections. In : Dail DH, Hammar SP, editors. Pulmonary pathology. 2nd ed. New York : Springer-Verlag, Inc. ; 1998. p. 453-57